

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Dialog Search

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010255306

WPI Acc No: 1995-156561/*199521*

XRAM Acc No: C95-072087

Preparations contg. pharmaceuticals insoluble in water and lipophilic media - consist of the pharmaceutical dissolved in a soln. of water-soluble or water-micelle-colloidal soluble amphi surfactants in an anhydrous water-miscible solvent.

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Inventor: PETRI W; REUL B; WINKLER I

Number of Countries: 003 Number of Patents: 005

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| EP 649660 | A2 | 19950426 | EP 94116552 | A | 19941020 | 199521 B |
| DE 4336434 | A1 | 19950427 | DE 4336434 | A | 19931026 | 199522 |
| CA 2134293 | A | 19950427 | CA 2134293 | A | 19941025 | 199530 |
| JP 7187995 | A | 19950725 | JP 94259928 | A | 19941025 | 199538 |
| EP 649660 | A3 | 19960731 | EP 94116552 | A | 19941020 | 199639 |

Priority Applications (No Type Date): DE 4336434 A 19931026

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; DE 2730570; EP 100448; EP 118316; EP 158441; EP 186542; EP 648494; JP 56163746; US 5154930

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|------------|------|-----|----|--------------|--------------|
| EP 649660 | A2 | G | 11 | A61K-047/10 | |
| JP 7187995 | A | | 11 | A61K-009/107 | |
| DE 4336434 | A1 | | | A61K-031/495 | |
| CA 2134293 | A | | | A61K-047/24 | |
| EP 649660 | A3 | | | A61K-047/10 | |

Abstract (Basic): EP 649660 A

A pharmaceutical prepn. for parenteral, enteral, dermal or buccal application contg. a pharmaceutical which is essentially insoluble in water and in lipophilic media consists of the pharmaceutical dissolved in a soln. of one or more physiologically acceptable water-soluble or water micelle-colloidal soluble amphi-surfactants and one or more physiologically acceptable anhydrous water-miscible solvents.

USE - The prepn. is suitable for use parenterally, enterally or buccally after addn. of water or a water-contg. soln. or can be used dermally, buccally or enterally when anhydrous and provides a delivery system for pharmaceuticals which are of poor solubility in water and lyophilic media and for pharmaceuticals which are sensitive to hydrolysis.

ADVANTAGE - The anhydrous and water-miscible prepn. are physiologically acceptable, can be dosed exactly and are storage stable.

Dwg.0/0

Title Terms: PREPARATION; CONTAIN; PHARMACEUTICAL; INSOLUBLE; WATER; LIPOPHILIC; MEDIUM; CONSIST; PHARMACEUTICAL; DISSOLVE; SOLUTION; WATER; SOLUBLE; WATER; MICELLAR; COLLOID; SOLUBLE; SURFACTANT; ANHYDROUS; WATER; MISCIBLE; SOLVENT

Derwent Class: A96; B07

International Patent Class (Main): A61K-009/107; A61K-031/495; A61K-047/10; A61K-047/24

International Patent Class (Additional): A61K-009/08; A61K-009/10; A61K-047/22; A61K-047/34

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B10-A10; B12-M07; B14-A02B1; B14-G01B

Chemical Fragment Codes (M1):

03 M423 M431 M782 M903 Q616 R023 R024 V771

Dialog Search

04 F012 F013 F113 H4 H401 H481 H5 H589 H8 M280 M311 M312 M321 M323 M332
M342 M373 M383 M391 M393 M423 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903
M904 Q615 R023 R024 V743 9521-08501-M

Chemical Fragment Codes (M2):

01 B415 B701 B713 B720 B815 B831 H1 H181 H721 H722 J0 J012 J2 J272 K0
L7 L722 M210 M211 M225 M231 M262 M273 M282 M283 M312 M313 M321 M332
M342 M343 M383 M392 M411 M431 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903
M904 M910 Q616 R023 R024 V0 V771 R01833-M

02 H4 H402 H482 H8 M280 M313 M321 M331 M342 M383 M391 M416 M431 M620
M782 M903 M904 M910 Q615 R023 R024 R00137-M

05 C316 G010 G019 G020 G029 G112 G221 G299 H4 H402 H482 H8 J0 J014 J3
J373 K0 K4 K442 K499 M1 M121 M135 M210 M214 M233 M271 M282 M313 M314
M315 M321 M322 M332 M333 M340 M342 M343 M344 M349 M371 M373 M381
M391 M392 M414 M431 M510 M520 M533 M540 M782 M903 M904 P210 R023
R024 9521-08502-M

07 D014 D021 D750 H2 H211 H5 H541 H598 H8 H9 J5 J592 J9 K0 L4 L463 L9
L943 M210 M211 M213 M232 M271 M272 M281 M282 M311 M321 M342 M373
M391 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904 P210 R023 R024
9521-08503-M

08 C316 F011 F012 F013 F014 F422 G013 G035 G111 G563 H2 H211 J5 J521 K0
K3 K351 L4 L431 L432 L9 L941 M210 M211 M212 M240 M283 M312 M321 M332
M342 M373 M391 M413 M431 M510 M521 M531 M541 M782 M903 M904 P816
R023 R024 R23695-M

09 F011 F012 F014 F015 F019 F140 F553 F570 F599 G013 G015 G019 G100 H1
H142 H2 H202 H213 H5 H541 H6 H602 H608 H642 H8 J5 J521 L9 L921 M1
M113 M210 M214 M232 M273 M281 M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431
M510 M523 M533 M540 M782 M903 M904 P241 R023 R024 R12629-M 00096

10 C316 F012 F111 G017 G100 H1 H102 H141 H6 H602 H641 J0 J011 J1 J131
K0 K3 K353 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M413 M431 M510 M521 M531
M540 M782 M903 M904 M910 P722 R023 R024 R00082-M 00096

11 C316 F011 F423 G010 G017 G100 H1 H141 H2 H201 H5 H541 H8 J0 J011 J1
J131 K0 K3 K353 M1 M121 M141 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M532 M540
M782 M903 M904 P722 R023 R024 R04364-M 00096

12 M431 M782 M903 P423 P943 R023 R024 9521-08504-M 00096

Chemical Fragment Codes (M6):

06 M903 P210 P241 P420 P423 P722 P816 P943 Q615 Q616 R023 R024 R111
R200 R210 R241 R242 R280 R319 R320 00096

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 017; R00351 G1558 D01 D23 D22 D31 D42 D50 D82 F47; H0000; P0055;
P0975 P0964 F34 D01 D10; M9999 M2153-R; M9999 M2200

002 017; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; B9999 B4488 B4466; B9999 B4477 B4466

Ring Index Numbers: ; 00096

Derwent Registry Numbers: 0082-U; 0137-U; 1833-U

Specific Compound Numbers: R01833-M; R00137-M; R23695-M; R12629-M; R00082-M
; R04364-M

Generic Compound Numbers: 9521-08501-M; 9521-08502-M; 9521-08503-M;
9521-08504-M

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 649 660 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
31.07.1996 Patentblatt 1996/31

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 47/10, A61K 47/24,
A61K 47/22**

(43) Veröffentlichungstag A2:
26.04.1995 Patentblatt 1995/17

(21) Anmeldenummer: 94116552.4

(22) Anmeldetag: 20.10.1994

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE**

(30) Priorität: 26.10.1993 DE 4336434

(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)**

(72) Erfinder:

- **Reul, Bernhard**
D-61462 Königstein (DE)
- **Petri, Walter, Dr.**
D-65185 Wiesbaden (DE)
- **Winkler, Irvin, Dr.**
D-65835 Liederbach (DE)

(54) **Pharmazeutische Zubereitung für die parenterale, enterale und dermale Verabreichung von praktisch unlöslichen Arzneistoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Es wird eine Arzneistoffzubereitung enthaltend einen in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff und einen oder mehrere wasserlöslichen oder in Wasser micell-kolloidal löslichen oder in Wasser physiologisch verträgliche Ampho-Surfactant/s, die in einem oder mehreren physiologisch verträglichen, wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmittel/n in gelöster Form vorliegen, beschrieben. Diese Arzneistoffzubereitung wird dermal, buccal oder enteral oder nach Zusatz von Wasser oder wasserhaltigen Lösungen parenteral, enteral oder buccal angewendet.

EP 0 649 660 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 6552

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--|---|--|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.6) |
| X | EP-A-0 100 448 (NATTERMANN A & CIE) 15. Februar 1984 * Seite 8, Zeile 8 - Seite 9, Zeile 37 * * Ansprüche 1-9 * --- | 1-8 | A61K47/10 A61K47/24 A61K47/22 |
| X | EP-A-0 186 542 (BESINS ISCOVESCO SA) 2. Juli 1986 * Seite 1, Zeile 26 - Seite 2, Zeile 8 * * Seite 2; Beispiele 1,2 * * Anspruch 1 * --- | 1-8 | |
| X | US-A-5 154 930 (POPESCU MIRCEA C ET AL) 13. Oktober 1992 * Spalte 3, Zeile 66 - Spalte 4, Zeile 9 * * Ansprüche 1-39 * --- | 1-8 | |
| D,X | EP-A-0 158 441 (PHARES PHARM RES NV) 16. Oktober 1985 * Seite 19; Beispiele 2-6 * --- | 1-8 | |
| D,X | DE-A-27 30 570 (HOFFMANN LA ROCHE) 19. Januar 1978 * Seite 8; Beispiele 1,2 * --- | 1-3,7 | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.4) |
| E | EP-A-0 648 494 (AMERICAN HOME PROD) 19. April 1995 * Seite 5 - Seite 15; Beispiele 1-7 * * Ansprüche 1-20 * --- | 1-5,7 | A61K |
| Y | EP-A-0 118 316 (LIPID SPECIALITIES INC) 12. September 1984 * Seite 16; Beispiel 14 * --- | 1-8 | |
| Y | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 006 no. 049 (C-096), 31. März 1982 & JP-A-56 163746 (TSUJI SEIYU KK) 16. Dezember 1981, * Zusammenfassung * ----- | 1-8 | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenamt | Abbruchdatum der Recherche | Prüfer | |
| MÜNCHEN | 25. April 1996 | Seegert, K | |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |

EP 0 649 660 A3 (PCT/US)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 649 660 A2**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 94116552.4

Int. Cl.⁶ **A61K 47/10, A61K 47/24,
A61K 47/22**

Anmeldetag: 20.10.94

Priorität: 26.10.93 DE 4336434

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.04.95 Patentblatt 95/17

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

Erfinder: **Reul, Bernhard**
An den Geierwiesen 20
D-61462 Königstein (DE)
Erfinder: **Petri, Walter, Dr.**
Walkmühlstrasse 62
D-65185 Wiesbaden (DE)
Erfinder: **Winkler, Irvin, Dr.**
In den Eichen 40
D-65835 Liederbach (DE)

Pharmazeutische Zubereitung für die parenterale, enterale und dermale Verabreichung von
praktisch unlöslichen Arzneistoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Es wird eine Arzneistoffzubereitung enthaltend einen in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff und einen oder mehrere wasserlösliche oder in Wasser micell-kolloidal lösliche physiologisch verträgliche Ampho-Surfactant/s, die in einem oder mehreren physiologisch verträglichen, wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmittel/n in gelöster Form vorliegen, beschrieben. Diese Arzneistoffzubereitung wird dermal, buccal oder enteral oder nach Zusatz von Wasser oder wasserhaltigen Lösungen parenteral, enteral oder buccal angewendet.

EP 0 649 660 A2

Die Erfindung betrifft eine Arzneistoffzubereitung enthaltend einen in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff und einen oder mehrere wasserlösliche oder in Wasser micell-kolloidal lösliche physiologisch verträgliche Ampho-Surfactant s, die in einem oder mehreren physiologisch verträglichen, wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmittel.n in gelöster Form vorliegen.

5 Die Arzneistoffzubereitung ist eine Lösung und wird nach Zusatz von Wasser oder wasserhaltigen Lösungen parenteral, enteral oder buccal angewendet. Die Arzneistofflösung kann aber auch ohne Wasserzusatz, d.h. wasserfrei, dermal, buccal und enteral angewendet werden.

Arzneistoffzubereitungen schwerwasserlöslicher Arzneistoffe sind bereits beschrieben worden.

10 EP-B-0 256 285 beschreibt zur parenteralen Injektion geeignete Zubereitungen schwerwasserlöslicher Arzneistoffe, die eine Ölphase (z.B. Fettsäuretriglycerid), einen Emulgator (z.B. Sojalecithin) und Wasser enthalten. Die Arzneistoffzubereitungen sind Suspensions-Emulsionen und werden als solche verabreicht. Aufgrund des Herstellungsverfahrens und der Nicht-Zulässigkeit der i.v.-Verabreichung am Menschen sind diese Suspensions-Emulsionen nur für orientierende Wirksamkeitsuntersuchungen schwerwasserlöslicher Arzneistoffe im Tierversuch geeignet.

15 In EP-A-0 539 319 wird eine Arzneistoffzubereitung in Form eines Emulsionskonzentrates - aufbauend auf einer Ölkomponente, zwei Komplexemulgatoren (HLB > 10 und HLB < 4) und einer wasserlöslichen Co-Komponente (z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol) beschrieben. In diesem Emulsionskonzentrat (sog. "micro-emulsion-preconcentrate") ist der schwerwasserlösliche Arzneistoff gelöst. Die wasserfreie Zubereitung ist nur für die orale Applikationsart (z.B. in Form von Gelatinekapseln) geeignet.

20 Nach DE-A-4 129 309 werden schwerwasserlösliche Arzneistoffe mit Hilfe von lipophilen Alkyl-Lactamen, nichtionischen oberflächenaktiven Substanzen und wassermischbaren, pharmazeutisch verwendbaren Flüssigkeiten gelöst. Die wasserfreie Lösung wird entweder in Gelatinekapseln oder nach Vordispersieren mit Wasser oral appliziert. Je nach Zusammensetzung der Arzneistoffzubereitung entstehen Emulsionen oder Mikrosuspensionen.

25 DE-A-2 730 570 betrifft Injektionslösungen von in Wasser schlecht oder unlöslichen Pharmaka auf rein wässriger Basis in Kombination mit natürlichen Micellbildnern (z.B. Glycocholat) und Phospholipiden (z.B. Eilecithin).

Die Arzneistoffzubereitungen sind lagerstabile, wasserhaltige Fertiglösungen mit einem sehr hohen Gehalt an oberflächenaktiven Stoffen. Ein hoher Gehalt an oberflächenaktiven Stoffen ist bei einer Zubereitung für die i.v. Applikation unerwünscht.

30 EP-A-0 488 142 beschreibt eine lösungsmittelfreie Herstellung wirkstoffhaltiger Liposomen von schwerwasserlöslichen Arzneistoffen mit natürlichen und synthetischen Phospholipiden. Die wässrigen Liposomen-Dispersionen eignen sich für die parenterale Applikation.

EP-A-0 467 838 beschreibt die Herstellung wirkstoffhaltiger Liposomen von schwerwasserlöslichen 35 Arzneistoffen mit rein synthetischen Phospholipiden unter Einsatz von Essigsäure als Lösungsmittel und anschließender Neutralisation. Die Zubereitung enthält Wasser und ist frei von organischen Lösungsmitteln.

Liposomen-Formulierungen sind als Fertig-Arzneimittel jedoch ungeeignet wegen der Bildung von lyso-Lecithinen (Hydrolyse der Phospholipide) und ihrer Fusionseigenschaften zu größeren Gebilden (Aggregation).

40 In EP-B-0 158 441 wird ein Herstellungsverfahren für wirkstoffhaltige Liposomen von wasserlöslichen, biologisch aktiven Verbindungen beschrieben. Der Wirkstoff und das hierfür geeignete Membranlipid ist, ggfls. mit membranstabilisierenden bzw. die Permeabilität fördernden Hilfsstoffen, wie z.B. Cholesterol oder Fettsäuresorbitanester, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel gelöst. Zusätzlich wird noch je nach Wirkstoff und Applikationsform eine bestimmte Menge Wasser zugegeben. Nach weiterer Zugabe von sog. 45 Überschusswasser entstehen unter spez. Herstellungsbedingungen Liposomen mit vom Membranlipid eingeschlossenen biologisch aktiven Verbindungen.

Für die wasserhaltigen Zusammensetzungen bestehen auch hier wie für alle Liposomen- oder vesikulären Formulierungen die bereits beschriebenen Instabilitäten (z.B. Hydrolyse, Fusionstendenz). Darüberhinaus sind diese Zusammensetzungen bei Verwendung von physiologisch verträglichen Lösungsmitteln für 50 den Einsatz von praktisch unlöslichen Arzneistoffen aufgrund ihrer geringen Lösungskraft völlig ungeeignet.

Ferner sind in EP-B-0 158 441 noch wasserhaltige und wasserfreie Zubereitungen für die Herstellung von sog. Lösungsaerosolen beschrieben. Aufgrund der Zusammensetzung der Endformulierung (= Aerosol-Formulierung) ist eine Bildung von Liposomen auszuschließen, weil die druckverflüssigbaren Fluor- Chlor- 55 kohlwasserstoffe (F 12 F 114) das für die Liposomenbildung erforderliche Lipid lösen und damit die Liposomenbildung unterbinden.

EP-A-0 475 160 betrifft Arzneistoffzubereitungen von leicht- und schwerwasserlöslichen Arzneistoffen bestehend aus einem hochreinen Phospholipid (Phosphatidylcholingehalt > 95 %), Tensiden, Ethanol und Wasser.

Diese Formulierungen sind nur für die nichtinvasive Verabreichung von Arzneistoffen in Form von liposomenartigen, den Arzneistoff enthaltenden Tröpfchen geeignet. Auch hier bestehen die bereits beschriebenen Stabilitätsprobleme und damit Einschränkungen für den Vertrieb als Fertigarzneimittel.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein pharmazeutisch anwendbares System in Form eines Fertigarzneimittels zur Verfügung zu stellen, das sowohl die parenterale als auch die enterale, dermale und buccale Verabreichung von in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoffen ermöglicht.

Bei der Lösung der Aufgabe war je nach Anwendung zu beachten:

1. parenterale Anwendung:

a) intravenös

um für eine relevante Beurteilung der Toxizität und der pharmakokinetischen Eigenschaften ausreichend hohe Blutspiegel zu erhalten, war es erforderlich, die extrem geringe Löslichkeit in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslicher Arzneistoffe ($< 1 \text{ mcg}/100 \text{ ml}$) im Blut unter Ausschluß von Rekristallisationen, d.h. Bildung unkontrollierter, großer Feststoffteilchen bzw. Agglomeraten, die zu Verstopfungen der Kapillargefäße führen (können), zu verbessern.

b) subcutan/intramuskulär

die bekannt schlechte lokale Verträglichkeit in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslicher Arzneistoffe war zu verbessern.

2. enterale Anwendung:

a) die bekannt schlechte Wirkstoffresorption aufgrund der geringen Löslichkeit von in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslicher Arzneistoffe war zu verbessern,

b) die spontane Rekristallisation von in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoffen aus hydrophilen mit Magen-Darmsaft mischbaren Lösungen nach Vermischung mit Magen-Darmsaft war zu vermeiden.

3. dermale Anwendung:

der bekannt niedrige Konzentrationsgradient bei der Hautpenetration von in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoffen bei dermalen Anwendung war zu vergrößern.

4. buccale Anwendung:

die bekannt niedrige Adsorption/Resorption von in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoffen bei buccaler Anwendung (z.B. Spül- und Gurgellösungen) war zu vergrößern.

Die beschriebene Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine stabile Lösung enthaltend den in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff, einen oder mehrere physiologisch verträgliche, in Wasser lösliche oder in Wasser micell-kolloidal lösliche Ampho-Surfactant(s) und ein oder mehrere physiologisch verträgliche, wasserfreie und wassermischbare Lösungsmittel gefunden wurde, die nach Vermischen mit Wasser eine vorübergehend stabile (metastabile) micell-kolloidale Dispersion bildet, d.h. die für die parenterale und enterale Applikation geeignete Verabreichungsform.

Die wasserfrei Arzneistoffzubereitung wird im folgenden als Dispersionskonzentrat (DC) bezeichnet.

Unter einem lipophilen Medium wird z.B. ein Fettsäuretriglycerid verstanden.

In Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslich bedeutet, daß die Löslichkeit des Arzneistoffes in Wasser, bzw. einem lipophilen Medium, geringer als 0,001 % ist, vorzugsweise geringer als 0,00001 %.

Unter einem in Wasser löslichen oder in Wasser micell-kolloidal löslichen Ampho-Surfactant ist ein natürliches Ampho-Surfactant zu verstehen.

Ein Ampho-Surfactant ist ein in Wasser löslicher oder in Wasser micell-kolloidal löslicher, natürlicher, physiologisch verträglicher Ampholyt, analog zum körpereigenen "Surfactant" (vgl. Mutschler, E., Arzneimittelwirkungen, 6. Auflage Stuttgart 1991 und Keidel, Wolf-Dieter, Physiologie, 6. Auflage Stuttgart - New York, 1988).

Micell-kolloidal bedeutet, daß sich bei Wasserzugabe sowohl Micellen als auch Kolloide ausbilden (0,1 bis 500 nm).

Als physiologisch verträgliche, wasserfreie und wassermischbare Lösungsmittel kommen aliphatische Alkohole, Glycerinketal, Lactame, N-Alkyl-Lactame, Aminosäurealkylester, Aminoalkoholacyl-ester u.a. infrage.

Die Erfindung betrifft daher eine Arzneistoffzubereitung zur parenteralen, enteralen, dermalen oder buccalen Applikation enthaltend einen in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff in einer Lösung aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen, in Wasser löslichen oder in Wasser micell-kolloidal löslichen Ampho-Surfactants und einem oder mehreren physiologisch verträglichen, wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmitteln gelöst ist.

Die erfindungsgemäße Lösung ist ein sogenanntes Dispersionskonzentrat und bildet nach Mischen mit Wasser, Blutplasma, Gewebsflüssigkeit oder Verdauungssäften spontan (ohne Energiezufuhr) metastabile, micell-kolloidale Dispersionen, die den in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff

micell-kolloidal gelöst oder kolloiddispers verteilt enthalten.

Je nach Applikationsart ist die Lösung unverdünnt oder nach Zusatz von Wasser, das gegebenenfalls Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, ein mit Wasser in jedem Verhältnis mischbares, physiologisch verträgliches Lösungsmittel und oder ein in Wasser lösliches physiologisch verträgliches, hydrophiles Kolloid enthält, als Verabreichungsform geeignet.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Herstellung der Arzneistoffzubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man den in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff in der wasserfreien Lösung des der Ampho-Surfactants und dem den wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmittel(n) bei Raumtemperatur oder auch geringfügig höherer Temperatur unter Rühren löst.

Bei der Durchführung des Verfahrens ist Sauerstoffausschluß zweckmäßig, d.h. das Verfahren wird z.B. unter N₂-Schutzgas durchgeführt.

Geringfügig höhere Temperatur bedeutet Temperaturen bis 50 °C, im besonderen bis 30 °C.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens entsteht eine klare Lösung, die physikalisch lagerstabil ist, d.h. die Lösung enthält auch nach längerer Standzeit (> 1 Jahr) unter den üblichen Lagerbedingungen (+ 5 °C, + 23 °C, + 40 °C) keine Arzneistoff- oder Hilfsstoffausscheidungen.

Das erfindungsgemäße Dispersionskonzentrat enthält vorzugsweise 1 bis 20 % Arzneistoff, 1,0 bis 50 %, insbesondere 3,75 bis 27,5 % Ampho-Surfactant und Lösungsmittel ad 100 % (die Prozentangaben sind Gewichtsprozente).

Je nach Erfordernis (d.h. Dosierung, Löslichkeit der Wirk- und Hilfsstoffe) werden die Anteile der Wirkstoffe, Ampho-Surfactants und Lösungsmittel in den angegebenen Konzentrationen variiert.

Die erfindungsgemäße Arzneistoffzubereitung (= Arzneiform) ermöglicht, in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlösliche Arzneistoffe in Form von klaren, lagerstabilen Flüssigkeiten in den Handel zu bringen (vergl. Tabelle 1).

Die erfindungsgemäße klare Lösung des in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoffes wird für eine parenterale Anwendung (i.v. - i.m. - s.c.) vor der Injektion mit einer vorbestimmten Menge Wasser, das gegebenenfalls die genannten weiteren Zusätze enthält, verdünnt. Durch mehrmaliges leichtes Schütteln werden die beiden Flüssigkeiten gemischt. Dadurch entsteht die eigentliche homogene parenterale Verabreichungsform (Analogie zu "Parenteralia diluenda", Deutsches Arzneibuch 9). Die Verdünnung erfolgt in Abhängigkeit von Wirkstoffkonzentration im Dispersionskonzentrat, erforderlicher Wirkstoffdosis und dem Applikationsvolumen. Nach Zusatz von Wasser entsteht aus der klaren Lösung (DC) spontan eine homogene Dispersion von schwacher Opaleszenz. Die Dispersion ist über die für Parenteralia diluenda geforderte Zeitspanne bis zur Injektion (mindestens 2 Stunden) stabil, d. h. es scheiden sich weder Arzneistoff noch Hilfsstoff(e) aus der parenteralen Verabreichungsform, der micell-kolloidalen Dispersion, ab. (vgl. Tabelle 2).

Das erfindungsgemäße, klare Dispersionskonzentrat wird, falls eine enterale Applikation infrage kommt, beispielsweise um eine Monodosierung zu erhalten, mittels bekannter Verfahren in Hart- oder Weichgelatinekapselform abgefüllt und eingenommen. Eine Verabreichung der Lösung auf z.B. Zucker ist auch möglich. Die erforderliche Menge an Dispersionskonzentrat kann auch in Trinkampullen abgefüllt und nach Zusatz von Wasser getrunken werden.

Das erfindungsgemäße klare Dispersionskonzentrat wird, falls eine dermale Applikation infrage kommt, in für die dermale Applikation geeignete Behälter, z.B. eine Glasflasche mit aufgesetzter Dosierpumpe oder eine Kunststoffquetschflasche, z.B. aus Polyethylen, abgefüllt und gemäß der für den Wirkstoff vorgesehenen gültigen Dosiervorschriften tropfenweise auf das vorgesehene Hautareal aufgebracht und leicht in die Haut einmassiert.

Das erfindungsgemäße klare Dispersionskonzentrat wird, falls eine buccale Applikation infrage kommt, in für die buccale Applikation geeignete Behälter, z.B. eine Glasflasche mit aufgesetztem Tropfer oder aufgesetzter Dosierpumpe oder Kunststoff-Monodosierbehälter, z.B. aus Polyethylen, abgefüllt und gemäß der für den Wirkstoff vorgesehenen gültigen Dosiervorschriften ohne Zusatz von Wasser oder auch nach Zusatz von Wasser in den Mundraum eingebracht, und so als Spül- bzw. Gurgellösung eingesetzt mit dem Ziel der buccalen Adsorption/Resorption des Arzneistoffes.

Als Ampho-Surfactant werden in Wasser lösliche oder in Wasser micell-kolloidal lösliche, spezielle Phospholipidgemische natürlichen Ursprungs (Soja oder Ei) mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 20 bis 90 %, vorzugsweise von 40 bis 80 %, eingesetzt.

Außerdem können diese Phospholipidgemische noch Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidyl-inositol, Phosphatidyl-glycerol und freie Phosphatidsäuren enthalten, wie z.B. die Handelsprodukte Epicholin 75[®], Phospholipon 50[®], Lipoid S75[®].

Prinzipiell können auch synthetische und halbsynthetische Phosphatide eingesetzt werden sofern sie die beschriebenen Lösungsseigenschaften besitzen.

Als physiologisch verträgliche, wasserfreie und wassermischbare Lösungsmittel kommen ein- oder mehrwertige aliphatische Alkohole (z.B. Ethanol, 1,1-Iminodi-2-propanol bzw. 1,2-Propandiol) und oder Etheralkohole (z.B. Tetrahydrofurfurylalkohol-polyethylenglykolether (z.B. Glycofuro 75®)) und oder Glycerinketal (z.B. 2-Dimethyl-4-oxymethyl-1,3-dioxalan (wie ®Solketal) und oder Lactame (z.B. 2-Ketopyrrolidine wie ®Soluphor P) und oder N-Alkyl-lactame (z.B. N-Methylpyrrolidon) und oder N-Acyl-Aminosäurealkylester, N-Acyl-Aminoalkoholacylester, Acyl-Aminoalkoholester oder das entsprechende Quaternisierungsprodukt, Aminosäurealkylester infrage. Vorzugsweise werden ein- oder mehrwertige aliphatische Alkohole insbesondere 1,2-Propandiol und Tetrahydrofurfurylalkohol-polyethylenglykolether (z.B. Glycofuro 75 und Tetraglykol®) eingesetzt.

Als Arzneistoffe kommen alle zur enteralen, parenteralen, dermalen und buccalen Anwendung geeignete Substanzen in Betracht, die in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslich sind (Löslichkeit vorzugsweise geringer als 0,00001 %). Insbesondere kommen in Betracht:

1. Anti-Aids-Mittel, wie Proteaseinhibitoren, z.B. N,N'-Bis-((2S-(1,1-Dimethylethyl-sulfonylmethyl)-3-(1-naphthyl)-propionyl)-L-valyl)-2S,5S-diamino-1,6-diphenyl-hexan-3R,4R-diol (auch als HBY 793 bezeichnet) und
4-Isopropoxyoxycarbonyl-5-methoxy-3-methylthiomethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-thion (auch als HBY 097 bezeichnet)
2. Antirheumatika und Antipsoriatika, wie Leflunomid, 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluormethyl-phenyl)-crotonamid und 2-Cyano-3-hydroxy-3-cyclopropyl-N-(3-methyl-4-trifluormethyl-phenyl)-propanamid
3. Antimykotika, wie Glotrimazol, Miconazol, Econazol, Bifonazol, Rilopirox, Ketoconazol, und Itraconazol.
4. Antidiabetika, wie Glibenclamid, Glimepirid.
5. Diuretika, wie Furosemid, Piretanid.

Als Arzneistoffe kommen ferner insbesondere auch hydrolyseempfindliche Arzneistoffe, beispielsweise Arzneistoffe gentechnologischen Ursprungs, infrage, z.B. Hirudin und seine entsprechend wirksamen Strukturanaloga.

Weitere Hilfsstoffe können in der Arzneistoffzubereitung enthalten sein, sie müssen sich in dem wasserfreien, wassermischbaren Lösungsmittel lösen.

Als weitere Hilfsstoffe kann das Dispersionskonzentrat z.B. hydrophile Kolloide, insbesondere Polyvinylpyrrolidon (z.B. ®Kollidon-Typen) beispielsweise in einer Menge von 1 bis 10 %, enthalten.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind außer den bereits erwähnten hydrophilen Kolloiden z.B. nichtionische, oberflächenaktive Stoffe, z.B. Polyethylenglykolyglycerol-Triricinoleat (z.B. ®Cremophor EL) und/oder ionische oberflächenaktive Stoffe, z.B. 1,4-Bis(2-ethylhexyl)-sulfosuccinat-Na (z.B. ®Aerosol OT).

Falls der Zusatz von weiteren Hilfsstoffen zweckmäßig ist, wird das erfindungsgemäße Verfahren wie folgt durchgeführt:

Das/die wasserfreie(n) und wassermischbare(n) Lösungsmittel werden mit dem Ampho-Surfactant und den übrigen Hilfsstoffen, wozu auch das hydrophile Kolloid rechnet, homogen gemischt und gelöst; anschließend wird der in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlösliche Arzneistoff hierin unter Rühren/Rollen ebenfalls gelöst.

Für die wasserfreien und wassermischbaren Dispersionskonzentrate sind in der Regel keine weiteren Hilfsstoffe zwingend erforderlich. Daher ist die Substanzbelastung bei enteraler, dermalen und buccaler Gabe, insbesondere aber auch nach Verdünnung mit Wasser bei parenteraler oder auch buccaler Gabe, äußerst gering.

Die wasserfreien und wassermischbaren Zubereitungen sind physiologisch einwandfrei, sie sind dosiergenau applizierbar und lagerstabil (vgl. Tabelle 2).

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung werden folgende Beispiele genannt:

Beispiel 1: Herstellung Dispersionskonzentrat (DC) (Allgemeine Vorschrift)

Die erfindungsgemäße Arzneistoffzubereitung (DC) besteht aus den Komponenten Arzneistoff (= in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslich), dem Hilfsstoff A (= wasserfreies, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbares Lösungsmittel), dem Hilfsstoff B (= in Wasser lösliches oder in Wasser micellkolloidal lösliches Ampho-Surfactant), und ggfls. dem Hilfsstoff C (= in Wasser löslicher nichtionischer oder ionischer oberflächenaktiver Stoff) und/oder ggfls. dem Hilfsstoff D (= in Wasser lösliches hydrophiles Kolloid).

Hilfsstoff A wird in einem zur Herstellung von Lösungen geeigneten Ansatzkessel vorgelegt und unter Rühren der Hilfsstoff B portionsweise eingetragen. Je nach Temperatur (max. + 50 °C) und Effizienz des Misch- und Rührwerkzeuges entsteht innerhalb 1-2 Stunden eine klare Lösung.

Danach werden bei Raumtemperatur ggfls. die Hilfsstoffe C und oder D schrittweise zugesetzt. Nach ca. 1 Stunde Rühren entsteht die klare Hilfsstoff-Lösung (HSL).

In die HSL wird der Arzneistoff eingetragen. Nach kurzer Zeit entsteht eine klare Lösung, das DC.

Danach erfolgt eine Druckfiltration bei 2-2.5 bar durch eine Polyamid-Membran mit einer Porenweite von 0.2 µm. Anschließend wird in die Primärverpackungen entsprechend der Applikationsart abgefüllt. Im Falle der parenteralen Applikation wird das DC in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt und im Endbehältnis (= Injektionsflasche) sterilisiert (20 Min. 121 °C).

Alle Arbeiten erfolgen unter weitgehendem Sauerstoffausschluß (N₂-Schutzgas).

10

| Beispiel | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Komponenten DC [mg-g] | | | | |
| Arzneistoff: HBY 793 | 10.00 | 10.00 | 40.00 | 40.00 |
| A: 1,2-Propandiol | 740.00 | - | - | - |
| A: Glycolfuro 75 | - | 865.00 | 835.00 | 710.00 |
| B: Epicholin 75 | 250.00 | 125.00 | 125.00 | 250.00 |

15

Die Arzneistoffzubereitung DC ist lagerstabil. Die Tabelle 1 zeigt die Arzneistoff- und Klarstabilität von 20 Formulierungen unterschiedlicher Konzentrationen und unterschiedlichen Herstellungsverfahren und Belastung im Endbehältnis.

Tabelle 1

25

| Arzneistoffstabilität | | | |
|--|------|------|-----------------------------------|
| Beispiel | 3 | 4 | 4 (sterilisiert 20 Min., 121 ° C) |
| Arzneistoffgehalt (HPLC) DC [mg/100 mg] nach 6 Monaten | | | |
| Ausgangswert | 1,01 | 4,13 | 4,18 |
| KS | - | - | 3,98 |
| RT | 1,00 | 4,05 | 3,98 |
| + 40 ° C | - | 4,02 | 3,97 |
| Klarstabilität | | | |

30

35

Unter allen Lagerbedingungen (6 Monate Kühlschrank (KS), Raumtemperatur (RT), 40 °C) bleiben die Dispersionskonzentrate klar.

40 Beispiel 6

Herstellung der parenteralen Verabreichungsform (Allgemeine Vorschrift)

Die in Einzeldosisbehältnisse abgefüllte Arzneistoffzubereitung (DC) - Herstellung nach Beispiel 1 - wird 45 für die parenterale Applikation mit einem vorgeschriebenen Volumen Wasser in die eigentliche Verabreichungsform überführt.

Aus dem klaren DC konstituiert sich nach mehrmaligem leichtem Schütteln mit dem vorgeschriebenen Volumen Wasser rasch eine metastabile, micell-kolloidale Dispersion mit einem mittleren Teilchendurchmesser von ca. 150 nm und einer Größenverteilung im Bereich von 80 bis 250 nm.

50 Je nach Anwendungskonzentration und nach Zusammensetzung des DC schwankt der pH-Wert im Bereich von 5,6 bis 6,4. Die Osmolalität liegt um 500 mOsmol/kg.

Die Verabreichungsform (= micell-kolloidale Dispersion) entspricht den Anforderungen für "Injektionslösungen" oder "Infusionslösungen" gemäß DAB 10 (DAB = Deutsches Arzneibuch).

Die Tabelle 2 zeigt die chemische und physikalische Stabilität nach 6 Stunden Stehen bei Raumtemperatur. 55

Die Dispersionskonzentrate der Beispiele 7, 8 und 9 wurden gemäß Beispiel 1 hergestellt und gemäß Beispiel 6 in die Verabreichungsformen der Beispiele 7, 8 und 9 überführt.

Tabelle 2

| | Beispiel 7 | Beispiel 8 | Beispiel 9 |
|---|---|--|--|
| Komponente | DC bzw. Verabreichungsform [mg Fl.] | DC bzw. Verabreichungsform [mg. Fl.] | DC bzw. Verabreichungsform [mg. Fl.] |
| Arzneistoff: HBY 793, 95.7 %ig | 5.73 | 22.96 | 22.96 |
| B: Epicholin 75 | 69.50 | 69.50 | 69.50 |
| A: Glycofurol 75 | 480.77 | 463.54 | 463.54 |
| DC (mg. Fl.) | 556.00 | 556.00 | 556.00 |
| Wasser | 5000.00 | 5000.00 | 2222.75 |
| Verabreichungsform | 5556.00 (= 1 mg/ml) | 5556.00 (= 4 mg/ml) | 2778.75 (= 8 mg/ml) |
| Wirkstoffgehalt (HPLC) [mg. Fl.] | | | |
| 0 Stunden | 5.89 | 23.56 | 22.78 |
| n. 6 Stunden | 5.83 | 23.56 | 22.92 |
| Mittlerer Teilchendurchmesser [nm, RT]* | | | |
| 0 Stunden | 149.2 | 123.9 | 165.8 |
| n. 6 Stunden | 151.4 | 127.3 | 167.6 |
| Polydispersität [RT] | | | |
| 0 Stunden | 0.248 | 0.287 | 0.293 |
| n. 6 Stunden | 0.178 | 0.290 | 0.241 |

*) gemessen mit Photonen-Korrelationsspektrometer (Autosizer 2c, Fa. Malvern)

Fl bedeutet Flasche-Endbehälter

Die Tabelle 3 zeigt die Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen nach intravenöser und subcutaner Verabreichung der Beispiele 7 und 8 in der Maus.

Die Untersuchungen wurden wie folgt durchgeführt:

Die Präparate wurden weiblichen, ca. 6 Wochen alten NMRI-Mäusen intravenös, subkutan oder oral mittels Schlundsonde appliziert. Zu bestimmten Zeitpunkten wurde bei je 2 oder 3 Mäusen unter Narkose eine Herzpunktion durchgeführt. Die Narkose erfolgte durch intraperitoneale Applikation von 0,3 ml einer Urethanlösung (0,2 mg/ml). Das entnommene Blut wurde bis zur Gerinnung bei 4 °C aufbewahrt und anschließend zentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde zur Reinigung nochmals zentrifugiert (Eppendorf-Zentrifuge Modell 5414,5 min). Bis zur Analyse wurde das Serum bei -20 °C gelagert.

Die Analyse der Proben erfolgte mittels HPLC, wobei für die Analyse von HBY 793 eine Etherextraktion vorgeschaltet wurde. Der Gehalt wurde durch Fluorometrie bestimmt.

Tabelle 3

| Applikationsart | Beispiel | Dosis [mg.kg] | AUC [ngxh/ml] | AUC/Dos. | t ₂ [min.] |
|-----------------------------|----------|---------------|---------------|----------|-----------------------|
| i.v. | 7 | 8,4 | 2932 | 301 | 221 |
| i.v. | 8 | 50,0 | 6699 | 134 | 78 [std.] |
| s.c. | 7 | 4,1 | 347 | 84 | 2,2 |
| s.c. | 8 | 16,3 | 469 | 28 | 2,9 |
| AUC = Aerea under the curve | | | | | |

Die Tabelle 3 zeigt, daß bei s.c. - Gabe keine vollständige Resorption erfolgt (Normierung: i.v. - Gabe = 100 % Bioverfügbarkeit).

Die lokale Verträglichkeit ist unter allen Prüfbedingungen gut.
Analog Beispiel 1 werden die Dispersionskonzentrate der Beispiele 10 bis 14 hergestellt.

| Beispiel | 10 | 11 | 12 | 13 |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Komponenten DC [mg:g] | | | | |
| Arzneistoff: HBY 793 | 10.00 | 10.00 | 10.00 | 30.00 |
| A: 1.2-Propandiol | 490.00 | 865.00 | - | - |
| A: Glycofurool 75 | - | - | 928.00 | 845.00 |
| B: Epicholin 75 | 250.00 | 62.50 | 46.50 | 62.50 |
| C: PEG-7-Glycerol-cocoat | 250.00 | - | - | - |
| C: Cremophor EL | - | 62.50 | 15.50 | 62.50 |

| Beispiel | 14 | 15 | 16 | 17 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Komponenten DC [mg:g] | | | | |
| Arzneistoff: HBY 793 | 40.00 | 40.00 | 40.00 | 50.00 |
| A: Glycofurool 75 | 785.00 | 797.50 | 723.00 | 725.00 |
| B: Epicholin 75 | 125.00 | 62.50 | 93.500 | 125.00 |
| C: Cremophor EL | - | - | 93.50 | - |
| D: Kollidon 17 (PVP) | 50.00 | 100.00 | 50.00 | 100.00 |

Die Tabelle 4 zeigt die Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen von Formulierungen mit Hilfsstoffen der Gruppe C) und D) nach intravenöser Verabreichung in der Maus (Versuchsbeschreibung vergl. Untersuchungen der Beispiele 7 und 8). Die Wirkstoffkonzentration (C) wurde ermittelt nach 60 Minuten.

Tabelle 4

| Applikationsart | Beispiel | Dosis [mg:kg] | C 60 Min. [ng/ml] | AUC [ngxh/ml] |
|-------------------------------------|----------|---------------|-------------------|---------------|
| i.v. | 10 | 9,9 | 196 | 851 |
| i.v. | 13 | 29,7 | 8049 | 6297 |
| i.v. | 17 | 32,5 | 1073 | - |
| Die lokale Verträglichkeit ist gut. | | | | |

Die Tabelle 5 zeigt die pharmakokinetischen Auswertungen von Formulierungen mit unterschiedlichen Arzneistoff-Hilfsstoffverhältnissen nach subcutaner Verabreichung in der Maus (Versuchsbeschreibung vergl. Untersuchungen der Beispiele 7 und 8).

Tabelle 5

| Beispiel | Arzneistoff-Hilfsstoffverh. [Teile] Arn.: B): D) | Dosis [mg:kg] | AUD [ngxh/ml] | AUD/Dosis |
|----------------------------|--|---------------|---------------|-----------|
| 4 | 1 : 3.125 : - | 20 | 1818 | 90,9 |
| 15 | 1 : 1.560 : 2,5 | 20 | 1815 | 92,6 |
| 5 | 1 : 6.250 : - | 40 | 3627 | 90,7 |
| 15 | 1 : 1.560 : 2,5 | 33 | 3219 | 96,7 |
| AUD = Aerea under the data | | | | |

Die Herstellung der Dispersionskonzentrate der Beispiele 18 bis 24 erfolgte analog Beispiel 1.

| Beispiel | 18 | 19 | 20 | 21 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Komponenten DC [mg g] | | | | |
| Arzneistoff: HBY 097 | 20.00 | 20.00 | 20.00 | 50.00 |
| A: Glycofurof 75 | 855.00 | 792.50 | 817.50 | 762.50 |
| B: Epicholin 75 | 125.00 | 93.75 | 62.50 | 93.75 |
| C: Cremophor EL | - | 93.75 | - | 93.75 |
| D: Kollidon 17 (PVP) | - | - | 100.00 | - |

| Beispiel | 22 | 23 | 24 |
|-----------------------|--------|--------|--------|
| Komponenten DC [mg.g] | | | |
| Arzneistoff: HBY 097 | 50.00 | 100.00 | 200.00 |
| A: 1,2-Propandiol | 762.50 | - | - |
| A: Glycofurof 75 | - | 618.75 | 518.75 |
| B: Epicholin 75 | 93.75 | 93.75 | 93.75 |
| C: Cremophor EL | 93.75 | - | 187.50 |
| C: Cremophor RH 40 | - | 187.50 | - |

Die Tabelle 6 zeigt pharmakokinetische Auswertungen, von unterschiedlichen Formulierungen mit dem Arzneistoff HBY 097 an unterschiedlichen Tierarten und unterschiedlichen Applikationsarten.

Die Untersuchungen an der Maus wurden wie unter den Beispielen 7 und 8 angegeben durchgeführt. Am Hund wurden die Tests wie folgt durchgeführt.

Hund:

Männliche Hunde (Beagles), Körpergewicht ca. 20 kg, wurden ca. 16 Stunden vor Versuchsbeginn in Einzelkäfige gesetzt. Bis zum Ende der Versuchs erhielten die Tiere kein Futter, während Trinkwasser unbegrenzt zur Verfügung stand. Für die orale Applikation wurde den Hunden das Prüfpräparat jeweils in Kapseln verabreicht, die tief in den Rachen geschoben wurden. Mit Hilfe einer 20 ml Spritze wurde mit ca. 20 ml Leitungswasser nachgespült.

Die intravenöse Gabe von Prüfpräparaten erfolgte durch Injektion in die Vena cephalica antebrachii, wobei darauf geachtet wurde, daß dieselbe Vene im Versuch nicht zur Entnahme von Blutproben benutzt wurde.

Zu den vorgesehenen Zeitpunkten wurden durch Punktion der Vena cephalica antebrachii je 5 - 8 ml Blut in heparinisierten Probenröhrchen aufgefangen. Die Proben wurden im Eisbad für ca. 1 Stunde aufbewahrt und anschließend zentrifugiert (10 min. 3000 rpm bei 4 °C). Das heparinisierte Plasma wurde zur Reinigung nochmals zentrifugiert und anschließend bei -20 °C bis zur Analyse aufbewahrt.

Analyse

Die Analyse der Proben erfolgte mittels HPLC, wobei für die Analyse von HBY 097 eine Fällung mit Acetonitril vorgeschaltet wurde. Der Gehalt wurde durch Messung der UV-Absorption bestimmt.

Tabelle 6

| Tierart | Applikationsart | Beispiel | Dosis [mg/kg] | AUC [ng·h/ml] |
|---------|-----------------|----------|----------------|---------------|
| Maus | i.v. | 19 | 7.4 16.0 | 668 2703 |
| | p.o. | 22 | 100.0 100.0 | 2322 4275 |
| Hund | i.v. | 23 | 5.3 | 6188 |
| | i.v. | 19 | 1.7 2.0 | 925 956 |

Analog Beispiel 1 wurden die Dispersionskonzentrate der Beispiele 25 bis 41 hergestellt.

| Beispiel | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Komponenten DC [mg/g] | | | | |
| Rilopirox, dermal | 10.00 | 10.00 | - | - |
| Leflunomid, dermal | - | - | 10.00 | 10.00 |
| A: 1,2-Propandiol | - | - | 740.00 | 740.00 |
| A: Glycofurol 75 | 865.00 | 740.00 | - | - |
| B: Epicholin 75 | 125.00 | - | 250.0 | 187.50 |
| B: Lipoid S 75 | - | 187.50 | - | - |
| C: Cremophor RH 40 | - | 62.50 | - | 62.50 |

| Beispiel | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 |
|---------------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|
| Komponenten DC [mg/g] | | | | | | |
| Glimepirid, p.o. | 10.0 | 15.0 | - | - | - | - |
| Itraconazol, i.v. | - | - | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| A: 1,2-Propandiol | 807.5 | - | - | - | - | - |
| A: Glycofurol 75 | - | 685.0 | 745.0 | 770.0 | 870.0 | 682.5 |
| B: Epicholin 75 | - | - | 250.0 | 125.0 | 125.0 | 125.0 |
| B: Phospholipon 50 ^R | 62.5 | - | - | - | - | - |
| B: Lipoid S 75 | - | 125.00 | - | - | - | - |
| C: Cremophor RH 40 | - | 125.00 | - | - | - | 187.5 |
| C: Myrij 52 | 95.00 | - | - | - | - | - |
| C: Dioctyl-sulfo-succinat | 25.00 | - | - | - | - | - |
| D: Kollidon 17 (PVP) | - | 50.00 | - | 100.00 | - | - |

| Beispiel | 35 | 36 | 37 |
|--|----------|----------|----------|
| Komponenten DC [mg/g] | | | |
| 2-Cyano-3-hydroxy-N-(4-trifluormethyl-phenyl)-crotonamid | 10.0 mg | 50.0 mg | 50.0 mg |
| A: 1,1-Iminodi-2-propanol | - | 50.0 mg | 50.0 mg |
| A: Glycofurol 75 | 740.0 mg | - | - |
| A: 1,2-Propandiol | - | 775.0 mg | 650.0 mg |
| B: Lipoid S 75 | 250.0 mg | 125.0 mg | 250.0 mg |

| Berspiel | 38 | 39 | 40 | 41 |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|
| Komponenten DC [mg g] | | | | |
| Furosemid | 15.0 mg | 10.0 mg | - | - |
| Piretanid | - | - | 5.0 mg | 5.0 mg |
| A: Glycofurol 75 | 685.0 mg | 740.0 mg | 770.0 mg | 870.0 mg |
| B: Epicholin 75 | - | 250.0 mg | 125.0 mg | 125.0 mg |
| B: Lipoid S 75 | 125.0 mg | - | - | - |
| C: Cremophor RH 40 | 125.0 mg | - | - | - |
| D: Kollidon 17 PVP | 50.0 mg | - | 100.0 mg | - |

Patentansprüche

1. Arzneistoffzubereitung zur parenteralen, enteralen, dermalen oder buccalen Applikation enthaltend einen in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff in einer Lösung aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen, in Wasser löslichen oder in Wasser micell-kolloidal löslichen Ampho-Surfactant(s) und einem oder mehreren physiologisch verträglichen, wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmittel(n) gelöst ist.
2. Arzneistoffzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere in dem wasserfreien, wassermischbaren Lösungsmittel lösliche, physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthält.
3. Arzneistoffzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich ein physiologisch verträgliches, hydrophiles Kolloid, und/oder physiologisch verträgliche, nichtionische oder ionische, oberflächenaktive Substanzen enthält.
4. Arzneistoffzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Ampho-Surfactant ein Phospholipidgemisch mit einem Phosphatidylcholingehalt von 40 bis 80 % ist und das Lösungsmittel 1,2-Propandiol oder Tetrahydrofurfurylalkohol-polyethylenglycolether ist.
5. Arzneistoffzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff ein Anti-Aids-Mittel, ein Antirheumatikum, ein Antipsoriatikum, ein Diuretikum, ein Antimykotikum oder ein Antidiabetikum ist.
6. Wasserhaltige Dispersion zur parenteralen, enteralen oder buccalen Applikation von in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneistoffzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zusätzlich Wasser, das gegebenenfalls physiologisch verträgliche Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, ein mit Wasser in jedem Verhältnis mischbares, physiologisch verträgliches Lösungsmittel und/oder ein in Wasser lösliches, physiologisch verträgliches, hydrophiles Kolloid enthält, aufweist.
7. Verfahren zur Herstellung einer Arzneistoffzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den in Wasser und lipophilen Medien praktisch unlöslichen Arzneistoff in der wasserfreien Lösung des der Ampho-Surfactants und dem den wasserfreien und wassermischbaren Lösungsmittel(n) bei Raumtemperatur oder auch geringfügig höherer Temperatur löst.
8. Verfahren zur Herstellung einer wasserhaltigen Dispersion gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Arzneistoffzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Wasser, das gegebenenfalls physiologisch verträgliche Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, ein mit Wasser in jedem Verhältnis mischbares, physiologisch verträgliches Lösungsmittel und/oder ein in Wasser lösliches, physiologisch verträgliches, hydrophiles Kolloid enthält, dispergiert.